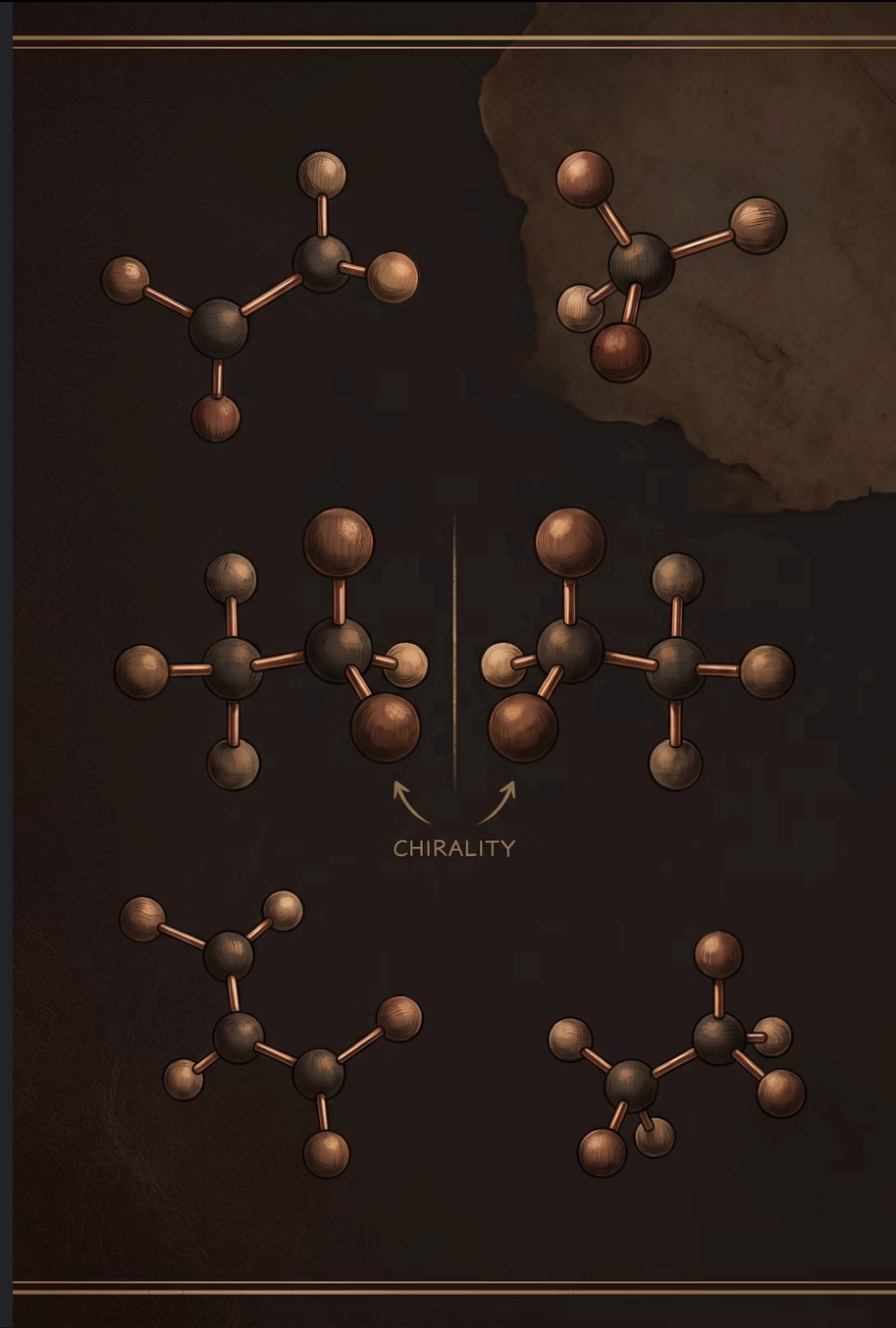
Moleküler Mimaride Simetri ve Asimetri

Diastereomerler ve Mezo Bileşiklerin Stereokimyasal, Biyolojik ve Ontolojik Analizi

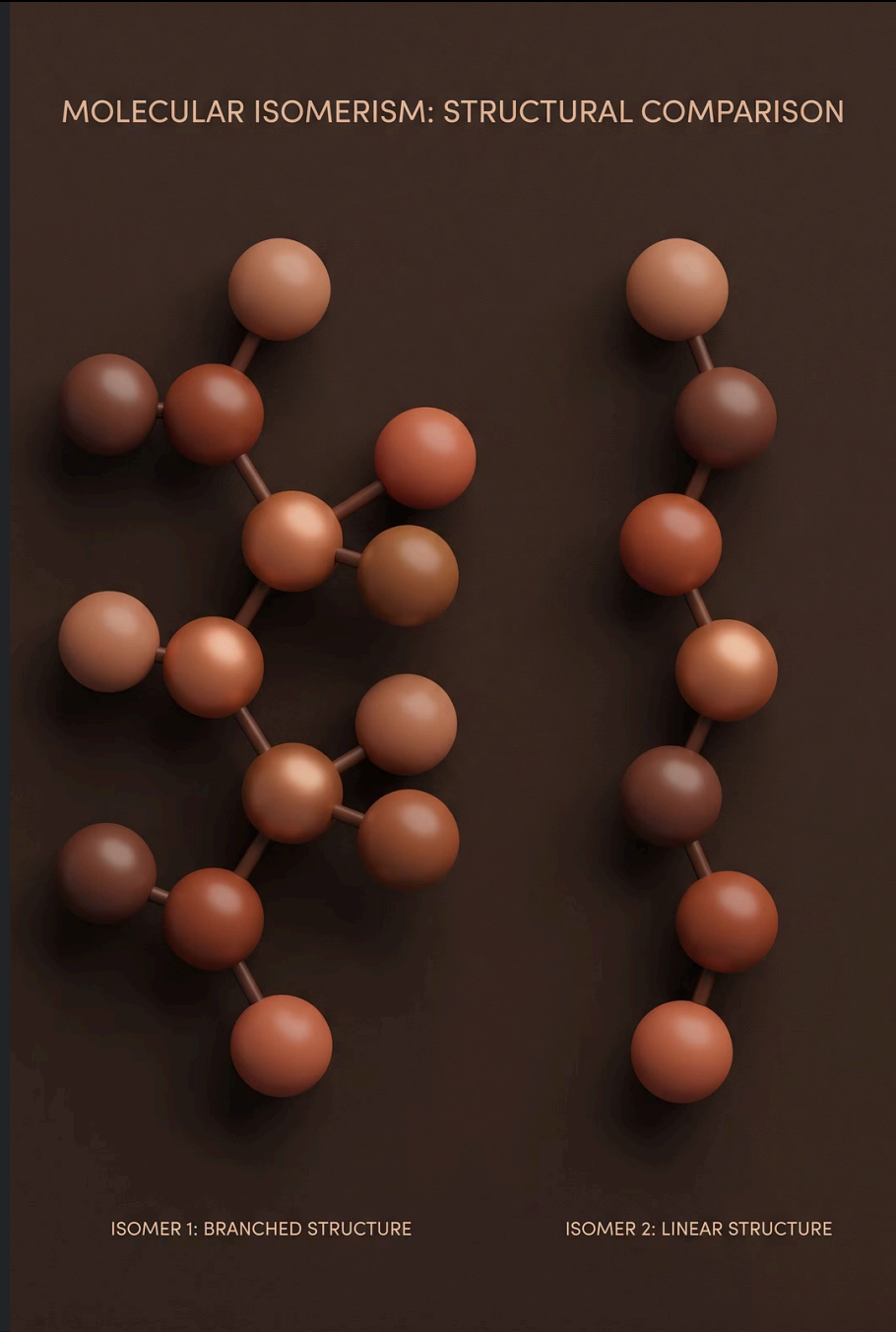
Ders Sunumu · *Teradigma*



Stereokimyanın Temel Sorusu

Atomların türü ve sayısı aynı olduğu hâlde, bu atomların üç boyutlu uzaydaki dizilimlerinin farklılaşması maddenin özelliklerinde köklü değişikliklere yol açar.

Bu olgu, **izomeri** olarak adlandırılır: aynı hammaddeden farklı özellikte "sanat eserleri" ortaya çıkarılabilmesinin kimyasal zeminidir.



Kiralite: Moleküler El Kavramı

Bir nesnenin kendi ayna görüntüsüyle üst üste çakışmaması durumuna **kiralite** denir.

- İnsan elleri makroskobik örnektir: sağ el, sol elin ayna görüntüsüdür; ancak üst üste getirildiğinde parmaklar örtüşmez
- Bir karbon atomuna dört farklı grup bağlandığında, bu atom **kiral merkez** (stereomerkez) olarak adlandırılır
- Kiral merkezin iki farklı uzaysal düzenlenişi, Cahn-Ingold-Prelog kurallarıyla R ve S konfigürasyonları olarak isimlendirilir

Stereoizomerlerin Sınıflandırılması

Stereoizomerlerin iki ana sınıfı birbirinden önemli biçimde ayrışır:

Enantiomerler

Tüm kiral merkezleri birbirinin tersi konfigürasyonda olan ayna görüntüsü çiftleridir; kiral bir ortam olmadığı sürece fiziksel ve kimyasal özellikleri özdeştir.

Diastereomerler

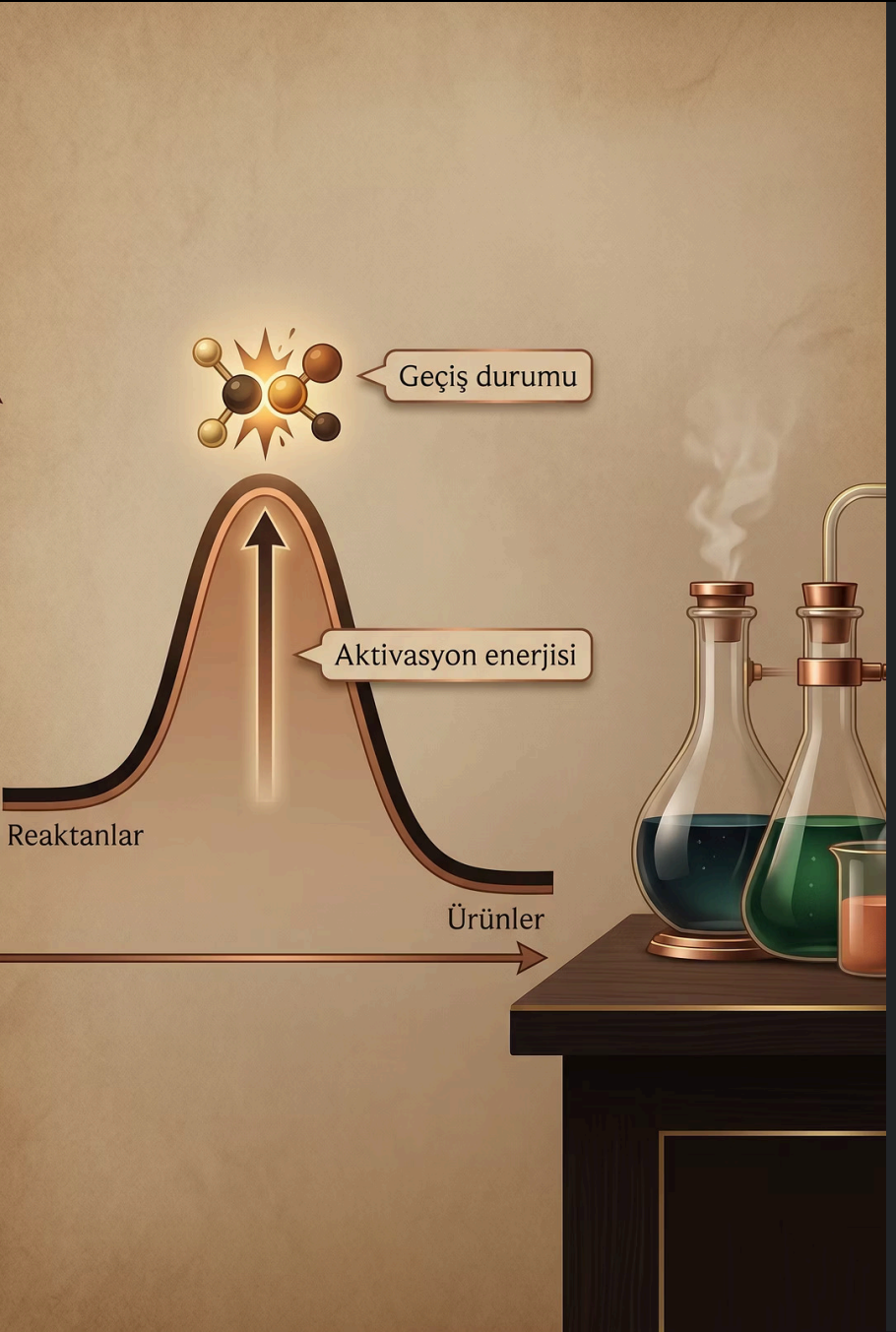
Birbirinin ayna görüntüsü olmayan stereoizomerlerdir; en az iki kiral merkez içerir ve kiral merkezlerden en az biri aynı kalırken en az biri değişmiştir (örneğin R,R ve R,S).

Diastereomerlerin Fiziksel Özellikleri

Diastereomerler, enantiomerlerin aksine, birbirinden tamamen farklı fiziksel özellikler sergiler.

Atomların uzaydaki konumlarının değişmesi, molekülün toplam dipol momentini, moleküller arası istiflenme biçimini ve etkileşim yüzeylerini değiştirir. Bu durum şu sonuçları doğurur:

- Erime noktaları, kaynama noktaları, yoğunluklar ve çözünürlükler birbirinden farklıdır
- Damıtma, kristillendirme veya kromatografi gibi standart tekniklerle ayrıştırılabilirler



Diastereomerlerin Kimyasal Reaktivitesi

Diastereomerler, diğer reaktiflerle farklı hızlarda tepkimeye girerler.

Sterik Engel Farklılığı

Moleküler geometrideki farklılık, reaktiflerin sterik engellerle karşılaşma biçimini değiştirir.

Geçiş Durumu Enerjisi

Bir reaksiyonun geçiş durumunda, diastereomerik geçiş yapılarının enerji seviyeleri farklı olduğundan aktivasyon enerjisi düşük olan yol tercih edilir.

Diastereoseçicilik

Bu özellik, kimyasal sentezlerde istenen ürünün seçici olarak elde edilmesini sağlar.

Rezolüsyon: Enantiomerlerin Diastereomerlere Dönüştürülmesi

Rasemik bir karışımı ayrıştırmanın temel yöntemi diastereomer oluşumuna dayanır.

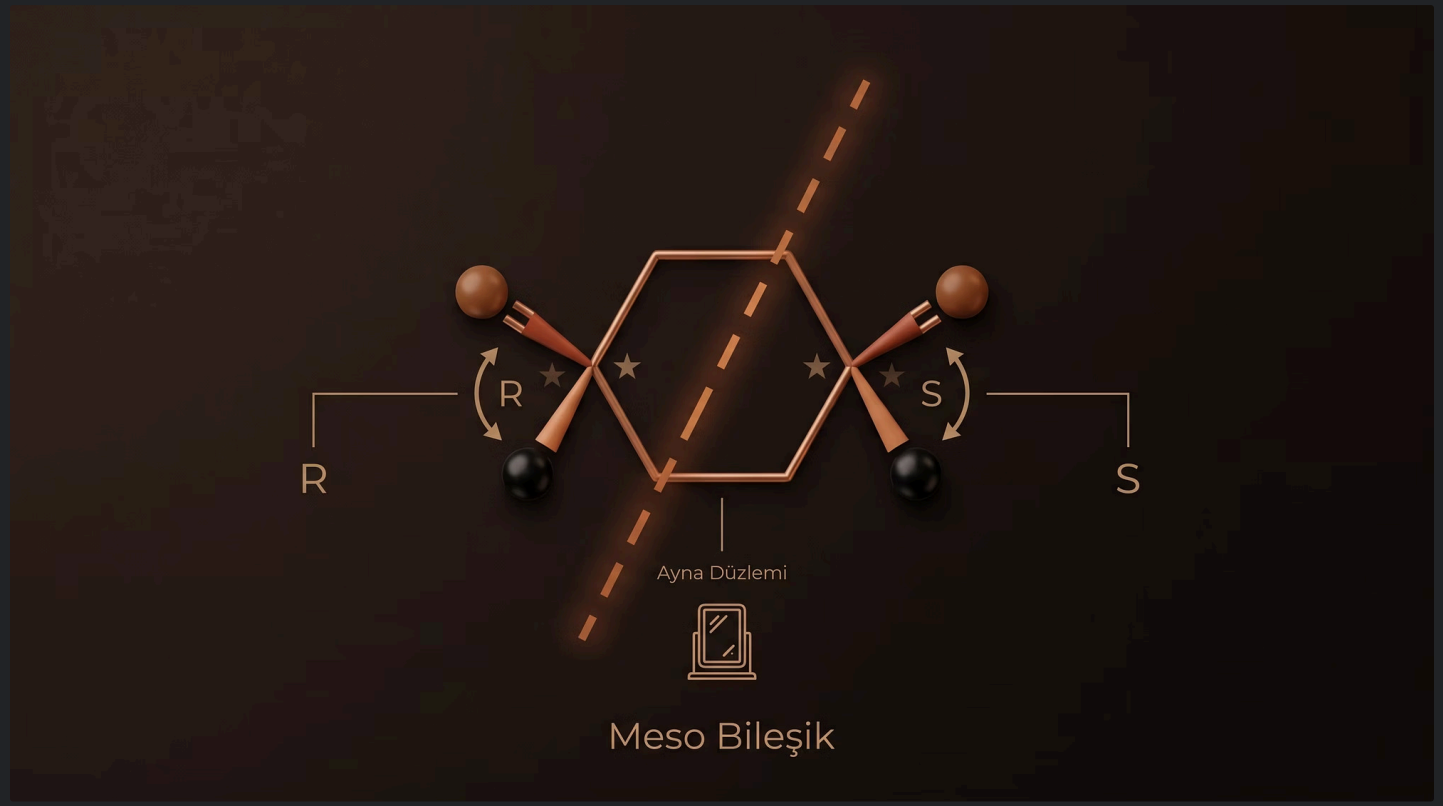
Enantiomerler kiral bir reaktifle tepkimeye sokularak **diastereomerlere** dönüştürülür. Oluşan diastereomer tuzları veya türevleri, farklı çözünürlükleri sayesinde birbirinden ayrılır; ardından saf enantiomerlere geri dönüştürülür.

> Enantiomerlerin birbirinden ayırt edilememesi bir kısıtlama değil, biyolojik sistemlerin kiral bir ortam olarak tasarlanmış olmasının ön koşuludur.

Mezo Bileşikler: Kiralite İçinde Akiralite

Birden fazla kiral merkeze sahip olduğu hâlde, molekül içi simetri düzlemi nedeniyle akiral davranan bileşiklere **mezo bileşik** denir.

Bir mezo bileşiğin üç zorunlu koşulu:



1

Kiral Merkez

En az iki kiral merkez bulunmalıdır.

2

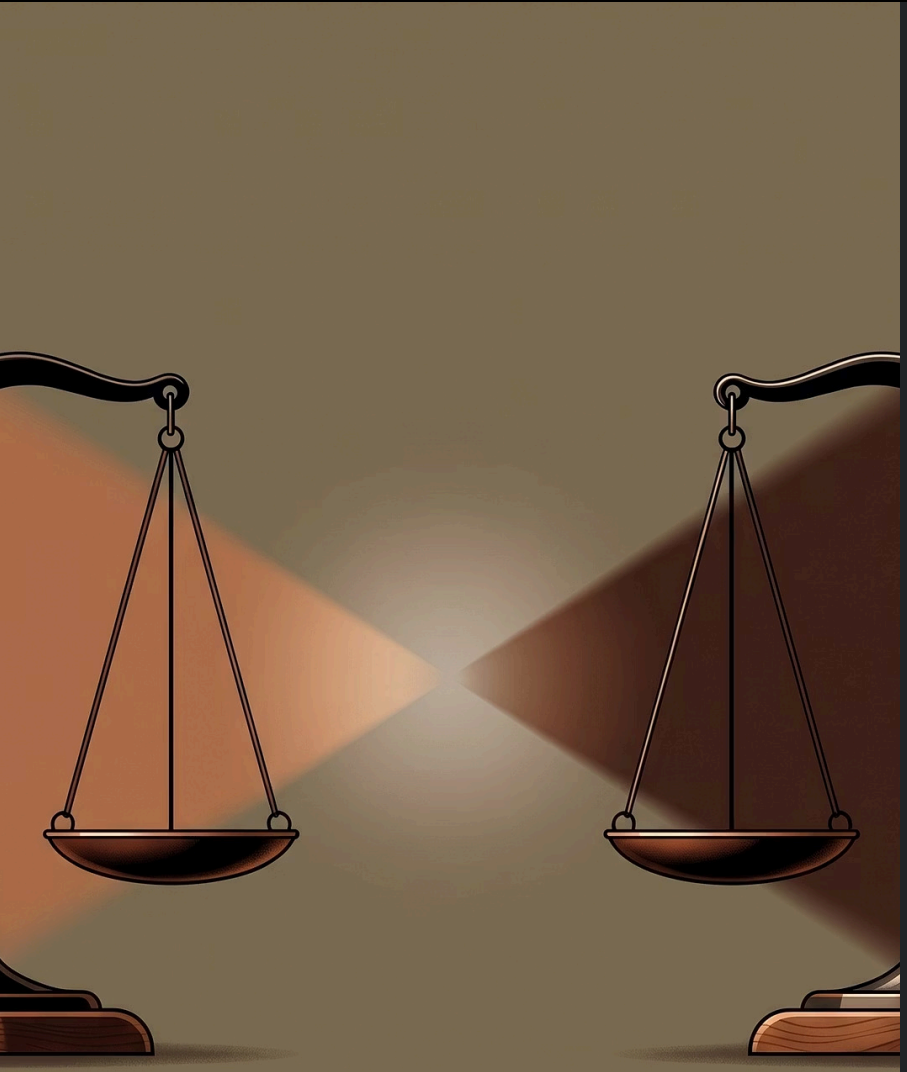
Simetri Düzlemi

Molekülü iki eşit yarıya bölen bir iç simetri düzlemi (sigma düzlemi) veya simetri merkezi bulunmalıdır.

3

Zıt Konfigürasyon

Simetri düzleminin iki tarafındaki kiral merkezler zıt konfigürasyona (biri R, diğeri S) sahip olmalıdır.



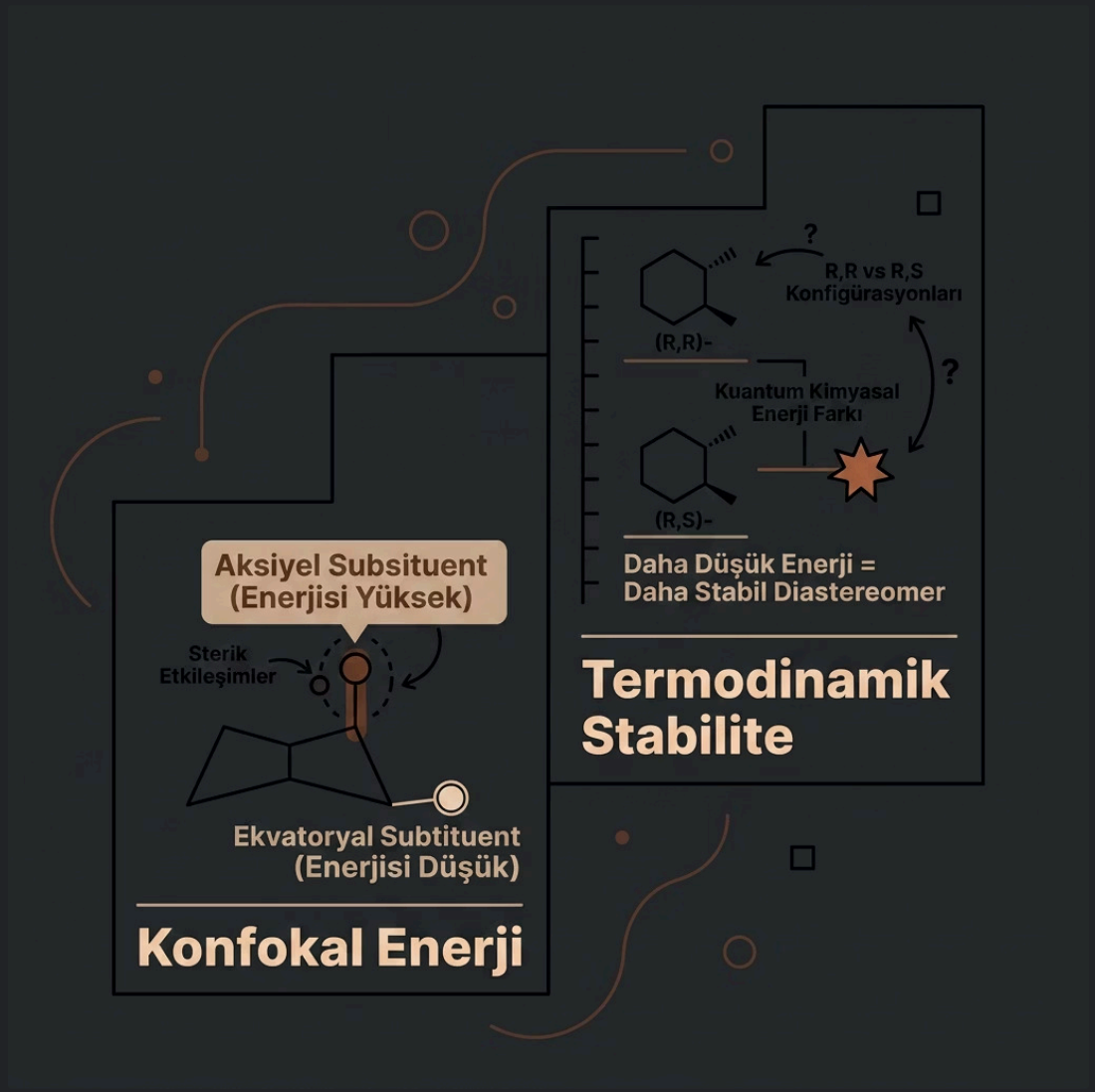
Molekül İçi Kompanzasyon

Mezo bileşiklerdeki optik inaktivitenin kaynağı, iç dengelemedir.

Molekülün bir yarısının polarize ışığı sağa çevirme eğilimi, diğer yarısının sola çevirme eğilimi tarafından tam bir hassasiyetle iptal edilir. Bu mekanizma **molekül içi kompanzasyon** olarak adlandırılır.

Sonuç: Mezo bileşikler kiral merkezler içermelerine karşın optikçe inaktiftirler ve kendi ayna görüntüleriyle üst üste çakışabilirler.

Diastereomerlerin Enerji Seviyeleri



- Atomların farklı dizilimleri bağ açılarını ve atomlar arası mesafeleri değiştirir; bu durum molekülün iç enerjisini etkiler
- Halkalı bileşiklerde sübstitüentlerin ekvatoryal veya aksiyal konumlarda bulunması, diastereomerler arasında enerji farkları oluşturur
- Termodinamik açıdan daha kararlı olan diastereomer, genellikle sterik etkileşimlerin en aza indirildiği yapıdır
- Kuantum kimyasal hesaplamalar, bu enerji farklarının atomların elektronik yapılarından kaynaklanan hassas kuvvet dengelerine dayandığını ortaya koyar

Maleik ve Fumarik Asit: Geometrik İzomerler

Maleik asit (cis) ve fumarik asit (trans), kimyasal formülleri $C_4H_4O_4$ olan ancak uzaysal dizilişleri farklı olan geometrik izomerlerdir.

Özellik	Maleik Asit (cis)	Fumarik Asit (trans)
Erime Noktası	130–131 °C	287 °C
Suda Çözünürlük	788 g/L (yüksek)	6,3 g/L (düşük)
Dipol Moment	Polar	~0 (apolar)
pKa1 (Asitlik)	1,9	3,03

Aynı hammadde, farklı uzaysal düzenlenişle tamamen farklı özellikler sergilemektedir.

Tartarik Asit Stereoizomerleri

Tartarik asit ($C_4H_6O_6$) iki kiral merkeze sahiptir; L- ve D- formları enantiomer, mezo formu ise onların diastereomeridir.

Özellik	L-(+)	D-(-)	Mezo
Erime Noktası	168–170 °C	168–170 °C	146–148 °C
Yoğunluk	1,76 g/cm³	1,76 g/cm³	1,666 g/cm³
Çözünürlük (20°C)	139 g/100 mL	139 g/100 mL	125 g/100 mL
Optik Rotasyon	+12°	-12°	0° (inaktif)

Aynı atomlar, farklı simetri düzeninde bir araya getirildiğinde yeni özellikler zuhur etmektedir.

L ve D formları özdeş fiziksel özelliklere sahipken, mezo form tamamen farklı bir kimyasal kimlik sergiler — tek fark uzaydaki dizilimdir.

İlaç Tasarımında Diastereoseçicilik

Biyolojik sistemler doğaları gereği kiral olduğundan, bir ilacın farklı stereoizomerleri vücutta farklı tepkiler oluşturur.

Doğru Konfigürasyon Zorunluluğu

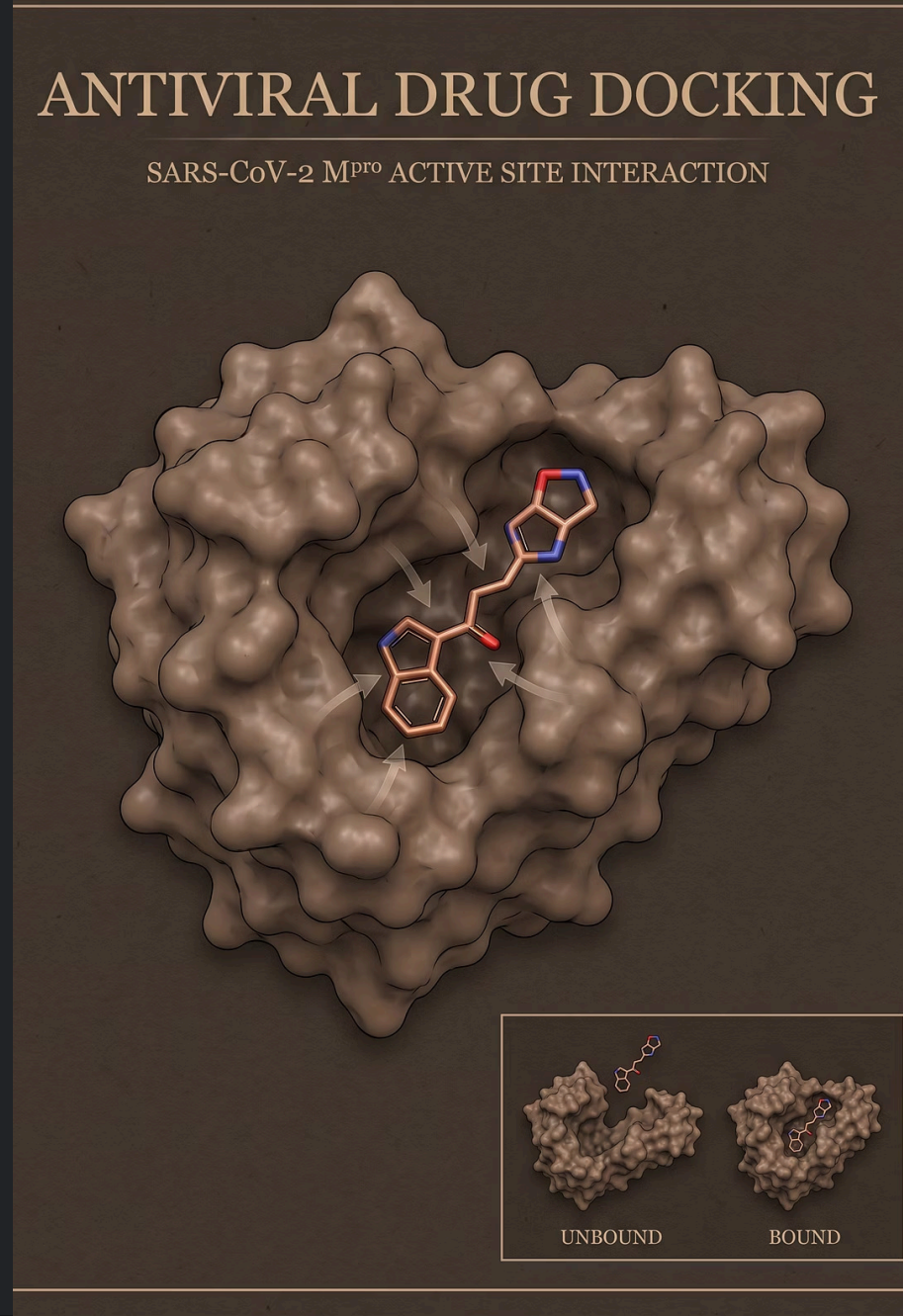
Paxlovid (nirmatrelvir) ve darunavir gibi antiviral ilaçların sentezinde kiral merkezlerin doğru konfigürasyonda oluşturulması zorunludur.

Yanlış Diastereomerin Riski

Yanlış diastereomerin varlığı, ilacın hedef viral enzime bağlanmasını engelleyebilir veya toksik yan ürünlere dönüşebilir.

Safsızlık Giderimi

Diastereomerik safsızlıkların giderilmesi, ilacın etkinliğini artırmak ve yan etkileri azaltmak için tanımlanmış zorunlu bir süreçtir.



Kiral Geçiş ve ADME Farklılıkları

2013–2022 dönemini kapsayan analizler, FDA ve EMA tarafından onaylanan ilaçların büyük çoğunluğunun tekil enantiomerler olduğunu göstermektedir.

- Rasemik karışım olarak piyasaya sürülen ilaçların tek bir enantiomer veya diastereomer formunda yeniden geliştirilmesi stratejisi **kiral geçiş** (chiral switching) olarak adlandırılır
- Dihidrokersetin üzerine yapılan çalışmada, cis-izomerlerin trans-izomerlere kıyasla farklı farmakokinetik özellikler sergilediği ve bu durumun biyoyararlanımı etkilediği rapor edilmiştir
- CYP enzimleri diastereomerleri farklı hızlarda metabolize eder; bu durum ilacın vücutta kalış süresini ve dozaj rejimini doğrudan etkiler

Mezo Bileşiklerin Desimetrizasyonu

Mezo bileşikler, simetrik yapıları nedeniyle kiral sentez için mükemmel başlangıç maddeleridir.

Desimetrizasyon

Bir mezo bileşiğin simetrisinin bozulması, kiral bir ürünün %100 teorik verimle ve yüksek enantiomerik saflıkla elde edilmesine olanak tanır.

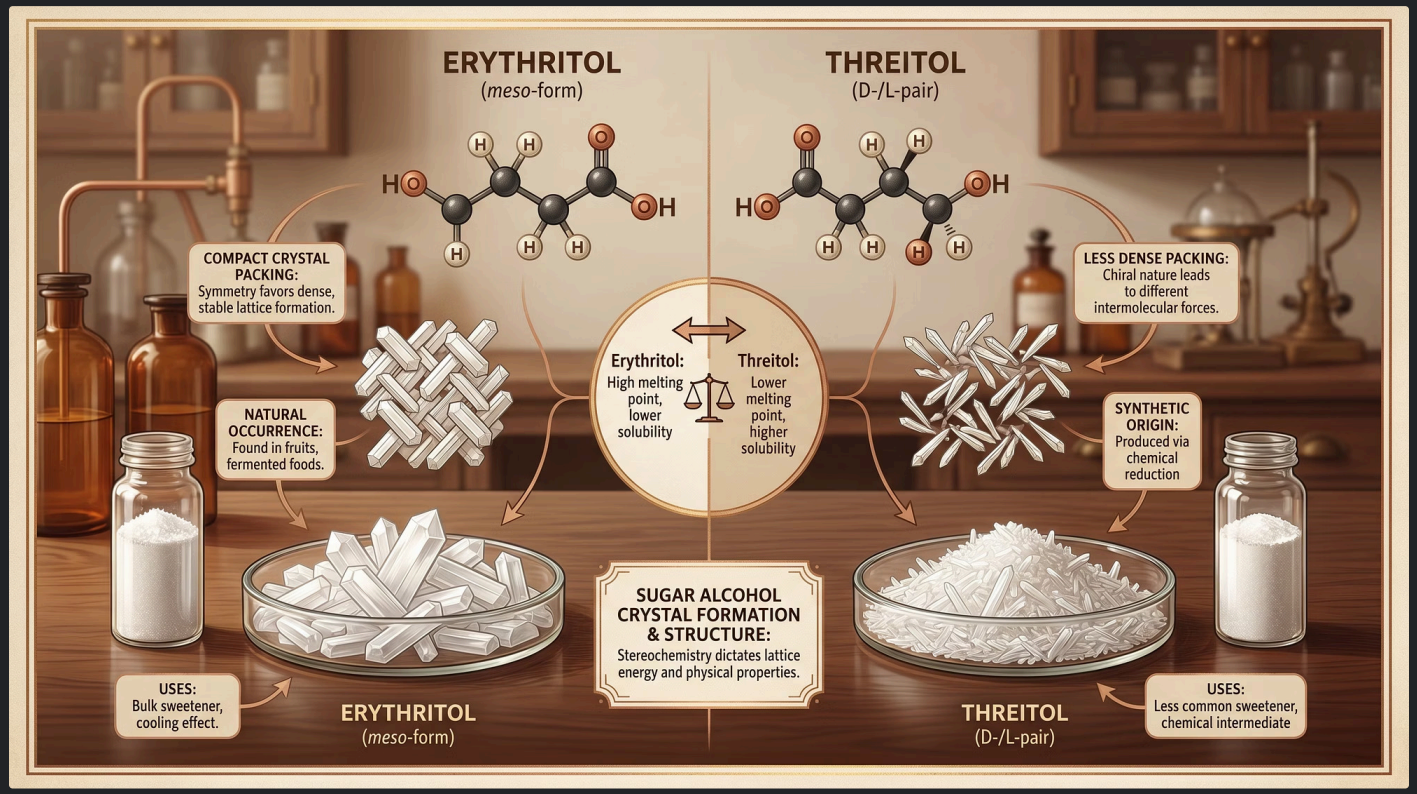
Katalitik Yöntemler

Rodyum katalizli reaksiyonlar ve enzim katalizli süreçler, mezo bileşiklerin desimetrizasyonunda kullanılmaktadır.

Antibiyotik Geliştirme

Mezo-diaminopimelik asit (meso-DAP) türevlerinin sentezi, bakteriyel hücre duvarı biyosentezini hedefleyen yeni nesil antibiyotik geliştirme sürecinde kritik bir basamak olarak değerlendirilmektedir.

Eritritol ve Threitol: Diastereomerlerin Biyokimyasal Farkı



Eritritol (mezo form) ve threitol (kiral form), diastereomerik ilişkiye sahip dört karbonlu şeker alkolleridir.

→ Metabolik Farklılık

Eritritol tatlandırıcı olarak kullanılır ve metabolize edilmeden idrarla atılır; threitol farklı metabolik yollar izler.

→ Kristal Yapı Etkisi

Kristal yapılarındaki hidrojen bağı farklılıkları, çözünürlüklerini, tatlılık derecelerini ve higroskopik özelliklerini doğrudan etkiler.

→ Uzaysal Düzenlenişin Gücü

Atomik bileşim birebir aynıdır: uzaydaki düzenlenişin değişmesi, biyokimyasal kimliği tamamen dönüştürmektedir.

Anahtar-Kilit Uyumu: Hassas Bir Tanıma Sistemi

Bir ilacın bir diastereomeri tedavi edici etki gösterirken, diğer diastereomeri etkisiz veya toksik olabilir.

Biyolojik sistemler, moleküllerin en ince geometrik detaylarını — tek bir hidrojen atomunun yönünü dahi — ayırt edebilecek hassasiyette bir seçici filtre ile donatılmış biçimde işlev görür. Enzimlerin substratlarına karşı gösterdiği bu uyum, enzimi oluşturan atomların kendi yeteneği değil; enzime verilmiş formun ve işleyişin bir sonucudur.

> Tanıma fiili, moleküllerin kendisine değil, molekülleri o şekilde tertip eden tasarıma ait bir fiilin moleküler düzeydeki tezahürüdür.

Hammadde ve Sanat: Aynı Atom, Farklı Eser

Mezo-tartarik asit ile L-tartarik asit atomik düzeyde tamamen aynıdır: $C_4H_6O_6$.

Düzenin Önceliği

Hammadde (atomlar) birebir aynıyken uzaysal dizilişin değişmesiyle ortaya çıkan eserlerin özellikleri taban tabana zıt hale gelir.

Özelliğin Kaynağı

Maddenin özellikleri — erime noktası, çözünürlük, optik aktivite — atomların kendisinden değil, atomların üzerine nakşedilen **düzen**den kaynaklanır.

Şifanın Yeri

Bir ilacın (R,R)-izomerinin tedavi edici olup (S,S)-izomerinin etkisiz olması, "şifa" özelliğinin karbon veya hidrojen atomunun zatında bulunmadığını kanıtlar.

Sanat, hammaddenin önüne geçmiştir.

İndirgemeci Dilin Mantıksal Açmazları

Stereokimya literatüründe sıkça karşılaşılan bazı ifadeler epistemolojik sorunlar barındırır.

"Doğa L-formunu seçti" İfadesi

Manyetik yüzeylerde kristalleşme gibi mekanizmalar kiral zenginleşmenin *nasıl* gerçekleşebileceğini açıklar; ancak bu mekanizmanın yaşamın inşasına hizmet edecek biçimde işlediği sorusu maddesel nedenlerin ötesine geçer.

"Enzim substratını tanır" İfadesi

Gerçekte enzim ve substrat cansız atom topluluklarıdır; aralarındaki uyum, her iki molekülün de birbirine tam denk gelecek şekilde şekillendirilmiş olmalarının sonucudur.

Kimyasal Kanunların Sınırı

Kimyasal etkileşim kanunları bir trafik kuralı gibidir: kural trafiği yönetmez, kuralı koyan ve işleten irade yönetir.

Mezo Bileşikteki Simetri Dengesi: Ontolojik Bir Not

Mezo bileşiklerdeki molekül içi kompanzasyon, maddenin yapısına dercedilmiş bir denge kanununa işaret eder.

Tam Nötrleme

Molekülün bir yarısındaki kiral merkezin optik etkisi, diğer yarıdaki simetrik merkez tarafından tam bir hassasiyetle nötrlenir.

Üst Nizam

İki aktif parçanın bir araya getirilmesiyle nötr bir bütünün oluşturulması, hammadde özelliklerinin nasıl manipüle edilebileceğinin ve üst bir nizamla farklı bir sonuca dönüştürülebileceğinin örneğidir.

Yeni Özelliklerin Var Edilmesi

Tartarik asidin mezo formunun kiral formlarından tamamen farklı fiziksel özelliklere sahip olması, aynı atomların farklı bir simetri düzeninde bir araya getirilmesiyle yeni özelliklerin var edildiğini gösterir.

Sentez: Diastereomerler ve Mezo Bileşiklerden Çıkan Dersler

Bu derste işlenen veriler üç temel sonucu ortaya koymaktadır:

Hassas Geometrik Düzen

Moleküllerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, atomların nanometrik dizilişlerine sıkı sıkıya bağlıdır; diastereomerler arasındaki fiziksel farklar bunun somut kanıtıdır.

Biyolojik Seçicilik

Canlı sistemlerin diastereomerlere karşı gösterdiği yüksek seçicilik, ilaç-reseptör etkileşimlerindeki uyum düzeyiyle birlikte işlevsel bir amaca yönelik yapının tezahürüdür.

Hammadde ve Sanatın Farkı

Aynı atomik içerikle farklı özellikler gösteren stereoizomerler, maddenin özelliklerinin "madde"den değil, maddeye verilen biçim ve düzenden — yani sanattan — kaynaklandığını açıkça ortaya koymaktadır.